

特許料
(2,000円)

特許署

昭和49年5月23日

特許庁長官 聞

4発明の名前
置換酢酸誘導体の製造法

1発明者

アマガキレムコウカマチ
兵庫県尼崎市武庫川町3の5の33の303
ハマダヨシノリ
兵田芳徳 (ほか/名)

3特許出願人 郵便番号 541

オオサカシエガシハシロウマチ
大阪府大阪市東区道修町3丁目13番地

1931塙野製薬株式会社

代表者 吉利一雄

4代理人 郵便番号 553

大阪市福島区鶯洲上2丁目47番地

塙野製薬株式会社特許部 (電話06-458-5861)

弁理士 (6703) 岩崎光

5添付書類の目録

明細書 / 通
委任状 / 通
請求書副本 49-058244 / 通

特許署
49.5.24
出願第244
兵谷部

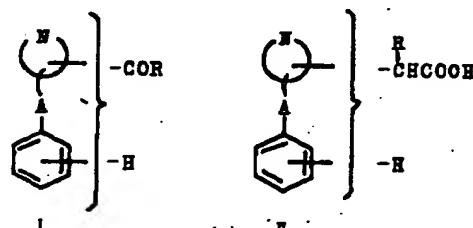
明細書

4発明の名前

置換酢酸誘導体の製造法

5特許請求の範囲

一般式Iで表わされる化合物にアルコキシメチレン三炭化水素基置換フォスフォランを反応させて得られる化合物を加水分解しついで酸化して一般式IIで表わされる化合物を得ることを特徴とする置換酢酸誘導体の製造法。



(式中、○はピリジン、ピリミジン、イミダゾール、チトラゾールまたはチアゾールを表わし、Rは炭化水素基を表わし、▲は酸素、硫黄、イミノ基または炭化水素置換イミノ基を表わし、□およ

⑨ 日本国特許庁

公開特許公報

⑩特開昭 50-149668

⑪公開日 昭50.(1975)11.29

⑫特願昭 49-58244

⑬出願日 昭49.(1974)5.22

審査請求 未請求 (全8頁)

庁内整理番号 5627 44

6762 44
7306 44
5627 44

⑭日本分類

16 E951
16 E031
30 B4
30 C0

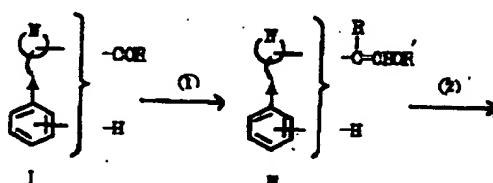
⑮Int.CI:
C07D277/34
C07D277/36
C07D277/38
C07D277/42
C07D213/62
C07D213/741
A61K 31/425
A61K 31/44

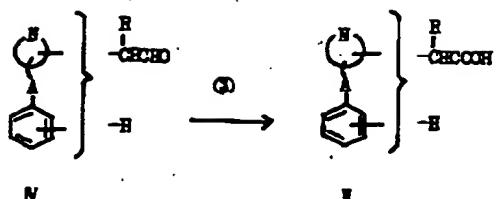
び上記ベンゼン環は反応に影響を及ぼさない1~3個の置換基を有していてもよくあるいは結合ベンゼン環または結合脂環を有していてもよく-COR基はこの結合ベンゼン環上にあってもよい。但し○がチアゾールでない場合は、▲は酸素または硫黄を表わす。)

2発明の詳細な説明

本発明は置換酢酸誘導体の製造法に關し、その目的は優れた抗炎症作用に抗リウマチ作用も含むおよび鎮痛作用を示し医薬または動物薬として有用な置換酢酸誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨は次式によつて示される。





(式中、○はピリジン、ピリミジン、イミダゾール、テトラゾールまたはチアゾールを表わし、△は炭化水素基を表わし、▲は酸素、硫黄、イミノ基または炭化水素基を表わし、○および上記ベンゼン環は反応に影響を及ぼさない／～3個の置換基を有していてもよくあるいは結合ベニゼン環または結合脂環を有していてもよく、-COOR基はこの結合ベンゼン環上にあつてもよい。△はアルキル基を表わす。但し△がチアゾールでない場合は、▲は酸素または硫黄を表わす。)

本発明方法は一般式Iで表わされる化合物をアルコキシメチレン三炭化水素置換フオスフォランと反応させるいわゆるウィッティヒ(Wittig)反応に付し(反応①)、得られる化合物IIを加水分

- 3 -

反応させるのが通常実務的である。反応は通常不活性気流中で行われる。得られる化合物IIはついで反応②すなわち加水分解反応に付し、アルコキシメチレン基をアルデヒド基にする。この加水分解は通常エノールエーテルを加水分解する際に用いられる手段を用いることができる。例えば、酸として塩酸、硫酸、硝酸またはこれらと有機酸(例えば、酢酸)などとの混合物を用いることができ、塩基として水酸化アルカリ、炭酸アルカリなどが用いられ水あるいは含水溶媒の存在下で加熱することにより実施される。生成する化合物IIは単離することなく次工程③に付すことができる。

反応③は化合物IIのアルデヒド基をカルボキシル基に変えるもので一般のアルデヒド基をカルボキシル基に変換する酸化反応に準じて行えよ。例えば過マンガニ酸カリウム、過酸化水素、酸化銀などにより水中または有機溶媒中で酸化してもよいし、硝酸、クロム酸、希硫酸と過酸化鉛、または過酸化鉄などにより酸化してもよい。なお上記反応①、および③の工程において反応を受

特開昭50-149668 (2)
群に付し化合物IIとした(反応②)後酸化反応に付して目的とする置換酢酸誘導体IIを得る(反応③)ものである。

次に本発明方法の実施について詳細に記する。反応①は通常のウィッティヒ反応に従つて行えよく、種々のアルコキシメチレン三炭化水素置換フオスフォラン(例えば、メトキシメチレントリフエニルフオスフォラン、メトキシメチレントリ(メトキシメチル)フオスフォラン、エトキシメチレントリブチルフオスフォランなど)が原料化合物と反応条件に応じて適宜選択し使用される。例えば、上記フオスフォランにハロゲン化水素が付加したフオスフォニウム塩を使用し、有機金属(例えば、フェニルリチウム、ブチルリチウムなど)を用いてエーテル環(例えば、エーテル、ジビニルエーテル、テトラヒドロフランなど)中で必要に応じて加温下で化合物Iと反応させるか、あるいはアルカリ金属アルコキサイド(例えば、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラートなど)を用いアルコキサイドと対応するアルコール中で

- 4 -

ける環上の置換基は各反応の前後に置換基を修飾することにより、最終において目的化合物を得るようになることができる。

かくして得られた化合物IIはさらに分離、精製あるいは製剤化、その他の必要に応じて、適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど)、その他アルミニウム塩などに常法に従つて変換することができる。

本発明方法の目的化合物である置換酢酸誘導体及びその塩類は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)または鎮痛作用を示し、座薬または動植物として有用な化合物である。

以下実施例において本発明方法の実施態様を示す。

実施例1

粉末にしたメトキシメチレントリフエニルフオスフォリウムクロライドヨニヨナリをエーテル240mlに溶解し、内温ノ5～20℃で1/25

- 5 -

モルフエニルリチウムエーテル溶液 6.0 ml を滴下後 / 5°C で / 5 分間かきませる。ユーフエノキシ-5-アセチルピリジン 2.5 g のエーテル溶液 1.0 ml を 3.0 分で滴下後室温で 1.5 時間かきませる。不溶物を沪去し沪液に冰水を注ぎエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去し残渣 / 2.6 g をシリカゲルカラムクロマトに付す。ベンゼン / 酢酸エチル (5.0 : 1) 抽出部を減圧蒸留すると $mp_{\text{calc'd.}}$ / 69~149°C のユーフエノキシ-5-（ノーメチル-2-メトキシビニル）ピリジンが 2.0 g を得る。

元素分析 C₁₃H₁₅O₂N として

計算値: C, 74.66; H, 6.37; N, 5.79

実験値: C, 74.94; H, 6.37; N, 5.79

IR ν_{max} / 1652, 1590

NMR δ (CDCl₃) / 8.8, 1.95 (3H, d), 1.367,

3.70 (3H, s), 6.12, 6.33 (3H, q)

本品 2.6 g を 2.5 塩酸 5.0 ml に加え、窒素気流中一夜かきませた後反応液にベンゼン 1.0 ml を入れ窒素気流中温マンガン酸カリウム / 3.0 g の水

溶液 3.0 ml を 2.0 分で滴下さらに室温で 1.0 分間かきませた後不溶物を沪去し沪液を炭酸水素ナトリウムで pH 3~4 としてエーテルで抽出する。抽出液を 5.0 ml 炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し 1.0 ml 塩酸で pH 3 とした後エーテルで再び抽出する。抽出液を水洗、乾燥し溶媒を留去する。残液 6.10 g をベンゼン / 石油エーテルで再結晶すると $mp_{\text{calc'd.}}$ / 69~149°C のユーフエノキシ-5-（ノーメチル-2-メトキシビニル）ピリジル 1.0 g を得る。本品は他の方法により調製された標品と同定された。

実験例 2

以下実験例 1 と同様にして下記の化合物を得る。
なお、下記表中で用いられる略号は下記の意味を表わし、A 桁において例えば $\text{Y}-\text{O}$ はピリジン環の 3 位がエーテル結合していることを表わし、X₁, X₂, Y₁, Y₂ および Y₃ 桁において例えば $\text{CH}-\text{C}$ はクロルが母核の 6 位を置換していることを表わす。

Me: メチル基 Met: メトキシ基 Et: エチル基

Iso-Bu: イソブチル基 Ac: アセチル基 An: アニリノ基

CH- \square : シクロプロピルメチル基

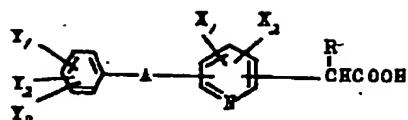
— 7 —

Ca(nH₂O): カルシウム塩 (n 水和物を表わす)

Al: アルミニウム塩 d: 分解点

(以下余白)

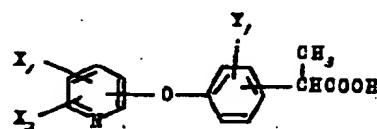
— 8 —



実験例 No.	R -CHCOOH の位置	R -A-	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	mp(°C)
2	3	Me 5-O	H	H	H	H	135~135.5
3	4	Me 2-O	H	H	4-C6	H	119~120d
4	4	Me 2-O	H	H	H	H	98~99d
5	4	Me 2-O	H	H	2-C6	H	102.5~102.5d
6	4	Me 2-O	H	H	3-C6	H	84~85d
7	3	Me 2-O	H	H	4-C6	H	110~111
8	3	Me 2-O	H	H	H	H	94~95
9	3	Me 4-O	H	H	4-C6	H	114~115
10	2	Me 4-O	H	H	H	H	Cal(2H ₂ O)135~136
11	2	Me 4-O	H	H	4-C6	H	Cal(2H ₂ O)80~81d
12	4	Me 2-S	H	H	4-C6	H	186.0~185
13	4	Me 2-O	H	H	4-Met.	H	119~130d
14	4	Me 3-O	H	H	4-Me	H	101~102d
15	3	Me 4-S	H	H	H	H	114.5~115.5
16	3	Me 4-O	H	H	4-Me	H	98~99
17	4	Me 2-S	H	H	H	H	Cal(3H ₂ O)140~141
18	3	Me 6-O	H	H	4-Met	H	Cal(4H ₂ O)135
19	4	Et 2-O	H	H	4-C6	H	92~93
20	3	Me 6-O	H	H	3-C6	H	106~107
21	4	Me 2-O	H	H	4-CH	H	105~106d
22	3	Et 4-O	H	H	4-C6	H	182.3d
23	4	Me 2-O	H	H	4-COOH	H	158~158d
24	4	Me 2-O	H	H	3-CP ₃	H	Cal(2H ₂ O)155~157
25	3	Me 6-S	H	H	4-C6	H	Cal(4H ₂ O)150
26	4	Me 2-O	H	H	4-COOH ₂	H	160~162 (充泡) 200~201
27	4	Me 2-O	H	H	4-OH	H	Cal(4H ₂ O)182~189
28	4	Me 2-O	H	H	4-OAc	H	Cal(2H ₂ O)132.5~133.5
29	3	Me 6-O	H	H	4-OAc	H	Cal(4H ₂ O)145
30	3	Me 6-O	H	H	4-OH	H	Cal(4H ₂ O)205
31	4	Me 2-O	H	H	4-NO ₂	H	115~116d
32	4	Me 2-O	H	H	4-NH ₂	H	132~133d
33	4	Me 2-O	H	H	4-NHAc	H	142~143d
34	4	Me 2-O	H	H	4-NHCOOEt	H	136~137d

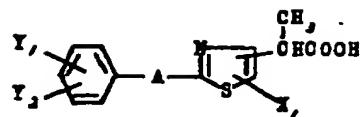
実験例 No.	R -COOH の位置	R -A-	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	T(°C)
35	4	Me 2-0	H	H	4-MeO ₂ Sn	H	H	206~208d
36	3	Me 6-0	H	H	4-Br	H	H	119~120
37	4	Me 2-0	H	H	3,4-ベンゾ	H	H	135~137d
38	3	Me 6-0	H	H	4-CN	H	H	120~121
39	3	Me 6-0	4-Me	H	H	H	H	135~136
40	3	Me 6-0	3-Me	H	H	H	H	93~93
41	3	Me 6-0	H	H	3-Me	3-Me	H	115~116
42	2	Me 6-0	H	H	3-CN	H	H	96~97
43	3	Me 6-0	H	H	3-Me	H	H	65~67
44	3	Me 6-0	H	H	3-Me	H	H	81~82
45	3	Me 6-0	H	H	3-Me	5-Me	H	120~121
46	3	Me 6-0	H	H	3-Me	4-Me	H	90~91
47	3	Me 4-0	H	H	H	H	H	143~146
48	3	Me 6-0	H	H	4-isop-Bu	H	H	77~78
49	4	Me 2-0	H	H	3-Me	3-Me	H	86~87d
50	3	Me 6-0	3-Me	H	H	H	H	107~108
51	3	Me 6-0	H	H	3-Me	5-Me	H	Cal(2H ₂ O)175d
52	3	Me 6-0	H	H	3-Me	4-Me	H	Cal(2H ₂ O)189d
53	3	Me 6-0	H	H	3-Me	4-Me	H	Cal(1.5H ₂ O)202d
54	4	Me 2-0	H	H	3-Me	4-Me	H	123~124d
55	4	Me 2-0	H	H	3-Me	5-Me	H	103~104d
56	3	Me 6-0	H	H	3-Me	3-Me	5-Me	128~129
57	3	Me 6-0	H	H	3-Me	4-Me	5-Me	113~114
58	3	Me 6-0	H	H	3-Me	4-Me	5-Me	155~156
59	3	Me 6-0	H	H	3-Me	4-Me	6-Me	135~136
60	3	Me 6-0	H	H	3-(CH ₂) ₆ -	H	H	Cal(1.5H ₂ O)167d
61	4	Me 2-0	H	H	3-Me	3-Me	5-Me	125~126d
62	4	Me 2-0	H	H	3-Me	4-Me	5-Me	126~127d
63	3	Me 6-0	H	H	2,3-(CH ₂) ₆ -	H	H	Cal(1.5H ₂ O)162~166d
64	3	Me 6-0	H	H	3,4-ベンゾ	H	H	130.5~131.5
65	3	Me 6-0	H	H	2,3-ベンゾ	H	H	131~132
66	3	Me 6-0	4-Me	3-Me	H	H	H	148~149
67	4	Me 2-0	4,6-C ₆ F ₅	H	H	H	H	Cal(1.5H ₂ O)216~217
68	3	Me 6-0	4,5-C ₆ F ₅	H	H	H	H	122~123
69	3	Me 6-0	4,5-(CH ₂) ₆ -	H	H	H	H	151~152
70	3	Me 6-0	H	H	2,4-(CH ₂) ₆ -	H	H	122.5~123.5

実験例 No.	R -CHCOOH	R -A-	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	mp(°C)
の位置								
71	3	Me	6-O	H	H	3-Me	H	H
72	3	Me	6-O	2-Me	4-Me	H	H	H
73	3	Me	6-O	H	H	4-OH	H	H
74	3	Me	6-O	H	H	4-NO ₂	H	H

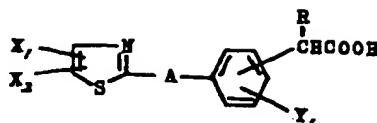


実験例 No.	X ₁	X ₂	ブエノキシ基 の位置	Y ₁	R -CHCOOH の位置	mp(°C)
75	H	H	2	H	3	76~77
76	H	H	2	H	*	129~130
77	5-OH	H	2	H	*	198~200
78	5-COMe ₂	H	2	H	*	211~212
79	H	H	3	H	*	130~131
80	H	H	4	H	*	180~181
81	3,4-(CH ₂) ₂ -	-	2	H	*	166~167
82	3,4-ベンゾ	-	2	H	*	145~147
83	3-Me	4-Me	2	H	*	155.5~156
84	4-Me	5-Me	1	H	*	142~143
85	4-Me	H	2	H	*	123~124
86	6-Me	H	2	H	*	Ca(H ₂ O) 273~275
87	3-Br	H	2	H	*	137~138
88	2-Me	H	4	H	*	152~153
89	5-Me	H	2	H	*	133~134
90	3-Me	H	2	H	*	121~122
91	H	H	2	2-Me	*	107~108
92	H	H	2	2-Me	*	Ca(4H ₂ O) 156d
93	*	H	2	H	*	136~138





実験例 No.	Y ₁	Y ₂	A	X ₁	CH ₃ - -COORの位置		mp(°C)
					S	S	
94	H	H	O	α-Me	S	S	110~111
95	2-Me	3-Me	O	α-Me	S	S	142~143
96	2-CP ₃	H	O	α-Me	S	S	Ca(15H ₂ O)/06d
97	4-Me	H	O	α-Me	S	S	118, Ca(25H ₂ O)/46d
98	4-CF ₃	H	O	α-Me	S	S	93~94, Ca(25H ₂ O)/33
99	H	H	S	α-Me	S	S	128~130
100	H	H	O	H	S	S	Ca(15H ₂ O)/69~170d
101	4-OH	H	O	H	S	S	Ca(H ₂ O)/45d
102	H	H	NH	α-Me	S	S	145d
103	2-CP ₃	H	NH	α-Me	S	S	195d
104	H	H	O	H	S	S	Ca(25H ₂ O)/42d
105	H	H	O	5-Me	S	S	Ca(25H ₂ O)/42d
106	4-CF ₃	H	O	H	S	S	Ca(25H ₂ O)/33~133d
107	4-OH	H	O	5-Me	S	S	Ca(25H ₂ O)/34~136
108	H	H	H-Me	H	S	S	79~80d
109	H	H	H-Me	α-Me	S	S	141~142
110	H	H	H-アリル	α-Me	S	S	106~107
111	H	H	H-CH ₂ -	α-Me	S	S	120~121
112	H	H	H-Me	H	S	S	198~200
113	H	H	H-アリル	H	S	S	134~135
114	H	H	H-CH ₂ -	H	S	S	Ca(3H ₂ O)/80~183
115	H	H	H-アリル	H	S	S	Ca(H ₂ O)/20~123d
116	H	H	H-アリル	H	S	S	Ca(2H ₂ O)/73~178d



昭50-149668 (8)

実験例 No.	X ₁	X ₂	A	X ₃	R -CHOOH の位置	R	mp(°C)
117	H	H	O	H	4	Me	119~120
118	o-Me	p-Me	O	H	4	Me	122~128
119	o-Me	H	O	H	4	Me	57~58
120	H	H	O	2-Me	4	Me	Ca(H ₂ O) ₂ 5d
121	H	H	O	H	4	アリル	Ca(H ₂ O) ₂ 4d
122	H	H	O	H	3	Me	58~59
123	H	H	H-Me	H	4	Me	123~124
124	H	H	H-アリル	H	4	Me	118~119
125	H	H	O	H	4	Et	113~114
126	H	H	O	H	4	~CH ₂ ~	121~122
127	H	H	O	H	4	CH ₂	99~100
128	H	H	O	H	4	CH ₃	111~112
129	H	H	O	H	4	-CH ₂ -	85~86
130	H	H	O	2-Me	4	Me	93~94

※2 -CH₂C≡CH

※3 -CH₂CCH₃=CH₂

- 14 -

実験例 131~134

実験例 1 と同様にして下記の化合物を得る。

2-[(4-(2-ビリジルオキシ)エーナフチル)プロピオン酸、mp 94~105°C。

2-[(4-(2-エニル-2-エニル)エトトラジルオキシ)エニル]プロピオン酸、mp 165~166°C。

2-[(4-(2-ビリミジルオキシ)エニル]プロピオン酸、mp 94~105°C。

2-[(4-(2-メチル-2-ベンズィミダゾイルオキシ)エニル]プロピオン酸、mp 84~85°C。

△前記以外の発明者

サカイサンショウドオリ
大阪府堺市三条通ユの5
本力 グ テツ オ
岡 田 香 夫

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人弁理士 岩崎 光勝



特許法第17条の2による補正の掲載

昭和49年特許願第58244号(特開昭50-149668号 昭和50年11月29日
発行公開特許公報50-1497号掲載)については特許法第17条の2による補正があったので下記の通り掲載する。

府内整理番号	日本分類
6762 44	16 E35/
7306 44	16 E31
5647 44	30 B4
5647 44	30 C0

手続補正

←意見書に代えて→

昭和53年11月19日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示 昭和49年特許願第 58244号

2. 発明の名称

置換酢酸誘導体の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地

名称 (イタヌ) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉利一雄

4. 代理人

住所 大阪市福島区鶴洲5丁目12番4号

塩野義製薬株式会社 特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁理士(6703) 岩崎光

→拒絶理由通知の日付 昭和 一年 月 日 (発送日)

5. 補正の対象

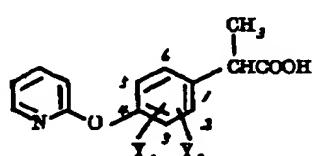
明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

- (1) 明細書8頁11行目の「実施例2」を「実施例2-130」に訂正する。
- (2) 同書12頁実施例87のX欄の「3-Br」を「5-Br」に訂正する。
- (3) 同書15頁の実施例131~134の次に下記の実施例135~169を追加する。

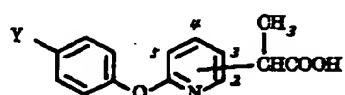
「実施例135~169

実施例1と同様に反応操作し、下記の化合物を得る。



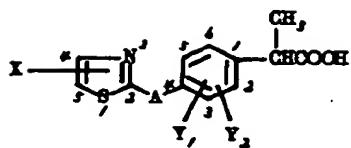
(以下余白)

実施例 No.	Y ₁ :	Y ₂ :	mp(°C)
135	2-Me	H	150~151
136	3-Cl	H	98~99
137	2-Cl	H	145~146
138	3-Cl	5-Cl	127~128



実施例 No.	Y ₁ :	Y ₂ :	mp(°C)
139	1-Pr	3	89~91
140	Pr	3	81.5~82.5
141	2-Bu	3	112~113
142	3-Bu	3	67~71
143	Bu	3	Ca·H ₂ O / 40~142
144	i-Bu	3	Ca / 114~119(d)

※ プロピオン酸残基の置換位置



実験例 No.	X	A	Y ₁	Y ₂	mp(°C)
145	H	O	2-Me	H	120~121
146	H	O	3-C ₆	H	115~116
147	H	O	2-C ₆	H	86~87
148	H	N-Me	3-C ₆	H Ca·4H ₂ O	175~178
149	H	S	H	H	85~87
150	H	O	2-C ₆	2-Me	147~148
151	H	O	3-F	H	107~108
152	H	O	2-Me	3-C ₆	130~131
153	H	NH	3-C ₆	H	144~145
154	4-Me	NH	3-C ₆	H	185~188
155	4-Me	NH	3-F	H	163~164
156	4-Me	NH	2-F	H	202~204
157	H	NH	2-F	H	190~191.5
158	H	NH	3-C ₆	5-C ₆	177~178

159	4-Me	N-Me	3-C ₆	5-C ₆	138~139
160	4-Me	NH	3-Me	H	201~202
161	H	N-Me	3-C ₆	5-C ₆	180~181
162	H	N-Me	2-F	H	111~112.5
163	H	O	2-F	H	74~75
164	H	NH	3-F	H	160~161
165	H	N-Me	2-Me	H	165~166
166	H	N-Me	3-F	H	98~100
167	H	NH	3-C ₆	H	174~175
168	H	NH	2-Me	H	160~161.5
169	H	N-Me	2-C ₆	H	141~142

各表中の略号は以下の意味を表わす。

i-Pr:イソプロピル基 Pr:プロピル基

t-Bu:t-ブチル基 s-Bu:sec-ブチル基

i-Bu:イソブチル基 その他の略号は前記の意味を表わす。

以 上